

PCT

世界知的所有權機關  
國際事務局

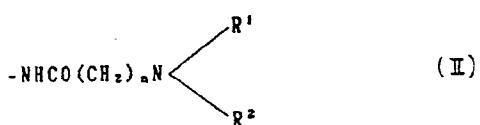
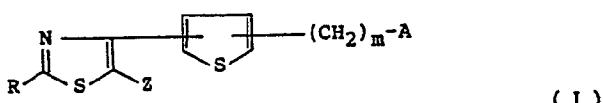


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 國際特許分類 <sup>4</sup> C07D 417/04, 417/14 A61K 31/425, 31/44		A1	(II) 國際公開番号 WO 86/03203
			(43) 國際公開日 1986年6月5日 (05. 06. 86)
<p>(21) 國際出願番号 PCT/JP84/00562</p> <p>(22) 國際出願日 1984年11月22日 (22. 11. 84)</p> <p>(71) 出願人 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市東区平野町3丁目35番地 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 川北武志 (KAWAKITA, Takeshi) 〒871 大分県中津市中央町1丁目7-8 Oita, (JP) 佐野光春 (SANO, Mitsuharu) 〒871-09 福岡県築上郡新吉富村八ツ並276 Fukuoka, (JP) 安本光由 (YASUMOTO, Mitsuyoshi) 〒871-09 福岡県築上郡大平村土佐井763-1 Fukuoka, (JP) 大菅邦男 (OHSUGA, Kunio) 〒871 大分県中津市東浜今新地1番通774-55 Oita, (JP) 芳賀慶一郎 (HAGA, Kei-ichiyo) [JP/JP] 〒871 大分県中津市中央町1丁目10-76 Oita, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市東区平野町4丁目53番地3 ニューライフ平野町406号 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 MC.</p> <p>添付公開書類</p> <p>國際調査報告書</p>			

(54) Title: THIENYLTHIAZOLE DERIVATIVES

(54) 登録の名称 チエニルチアゾール誘導体

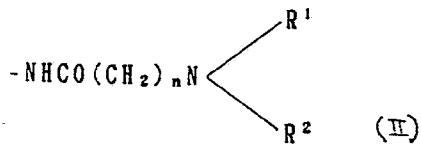
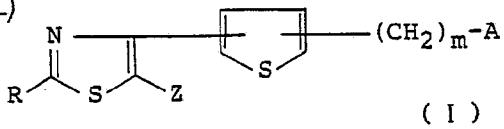


**(57) Abstract**

Thienylthiazole derivatives represented by general formula (I), (wherein R represents amino, guanidino, mono- or dialkylamino, alkanoylamino, A represents amino, mono- or dialkylamino, cyclic amino, alkanoylamino, a group represented by formula (II), (wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> each represents hydrogen or alkyl or, when taken together with the adjacent nitrogen atom, a hetero cyclic ring-forming group, and n represents an integer of 1 to 3), a group represented by -NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>XR<sup>3</sup> (wherein R<sup>3</sup> represents hydrogen, alkyl, alkanoyl, mono- or dialkylaminoalkyl, or aryl, aralkyl or heteroaryl optionally having at least one substituent selected from among halogen, amino, nitro, alkyl, alkoxy, mono- or dialkylamino, mono- or dialkylaminoalkyl and cyclic aminoalkyl, X represents oxygen or sulfur, and p represents an integer of 1 to 3) or a group represented by -NHCOR<sup>4</sup> (wherein R<sup>4</sup> represents aryl, aralkyl or heteroaryl optionally having at least one substituent selected from among halogen, amino, nitro, alkyl, alkoxy, mono- or dialkylamino, mono- or dialkylaminoalkyl and cyclic aminoalkyl, Z represents hydrogen or halogen, and m represents 0 or an integer of 1 to 4) and acid addition salts thereof. These compounds have anti-ulcer and anti-hypoxia effects, thus being useful as anti-ulcer agents and agents for treating brain blood vessel troubles.

(57) 要約

一般式 (I)



[式中、Rはアミノ、グアニジノ、モノまたはジアルキルアミノまたは、アルカノイルアミノを示し、Aはアミノ、モノまたはジアルキルアミノ、環状アミノ、アルカノイルアミノ、式(II)で表わされる基(ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>はそれぞれ水素またはアルキルを示すか、または隣接する窒素原子とともに結合して複素環を形成する基を示す。nは0または1~3の整数を示す。)、式



で表わされる基(ここで、R<sup>3</sup>は水素、アルキル、アルカノイル、モノまたはジアルキルアミノアルキルあるいは置換基としてハロゲン、アミノ、ニトロ、アルキル、アルコキシ、モノまたはジアルキルアミノ、モノまたはジアルキルアミノアルキルまたは環状アミノアルキルから選ばれる少なくとも1個を有していてもよいアリール、アラルキルまたはヘテロアリールを、Xは酸素または硫黄を、pは0または1~3の整数を示す。)または式、



で表わされる基(ここでR<sup>4</sup>は置換基としてハロゲン、アミノ、ニトロ、アルキル、アルコキシ、モノまたはジアルキルアミノ、モノまたはジアルキルアミノアルキルまたは環状アミノアルキルから選ばれる少なくとも1個を有していてもよいアリール、アラルキルまたはヘテロアリールを示し、Zは水素またはハロゲンを示し、mは0または1~4の整数を示す。)で表わされるチエニルチアゾール誘導体またはその酸付加塩。

これらの化合物は抗潰瘍作用、抗ハイポキシア作用を有し、抗潰瘍剤、脳血管障害改善薬として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FR	フランス	ML	マリー
AU	オーストラリア	GA	ガボン	MR	モーリタニア
BB	バルバドス	GB	イギリス	MW	マラウイ
BE	ベルギー	HU	ハンガリー	NL	オランダ
BR	ブラジル	IT	イタリー	NO	ノルウェー
BG	ブルガリア	JP	日本	RO	ルーマニア
CF	中央アフリカ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SD	スーダン
CG	コンゴ	KR	大韓民国	SE	スウェーデン
CH	スイス	LI	リヒテンシュタイン	SN	セネガル
CM	カメルーン	LK	スリランカ	SU	ソビエト連邦
DE	西ドイツ	LU	ルクセンブルグ	TD	チャード
DK	デンマーク	MC	モナコ	TG	トーゴ
FI	フィンランド	MG	マダガスカル	US	米国

## 明細書

## チエニルチアゾール誘導体

## 技術分野

本発明は、新規かつ医薬として有用なチエニルチアゾール誘導体に関する。

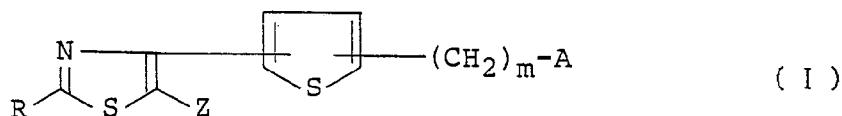
## 発明の開示

消化性潰瘍は種々の原因によって発症するが、主に胃液などの攻撃因子と消化管粘膜の防御力などの防御因子のバランスの喪失によって発生すると考えられている。従って、消化性潰瘍の治療においては、これら攻撃因子の抑制作用と防御因子の増強作用とを有する薬物が望ましい。

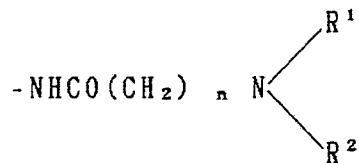
シメチジンに代表されるヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤は胃壁細胞表面のヒスタミン受容体部位に特異的に作用してヒスタミンの結合を阻害し、胃酸分泌を抑制する、すなわち胃液などの攻撃因子を抑制する作用を有している。最近では、同系統の薬剤として、ファモチジン（化学名：1-アミノ-3-（2-ジアミノメチレンアミノ-4-チアゾリルメチルチオ）プロピリデン）スルファミド]が知られている。

本発明者らは、これら攻撃因子と防御因子の両方に顕著に作用する新しい型の抗潰瘍剤を開発することを目的として、鋭意検討を行った結果、新規なチエニルチアゾール誘導体が優れた抗潰瘍作用を有することを見出した。

本発明は、一般式



(式中、Rはアミノ、グアニジノ、モノ又はジアルキルアミノ又はアルカノイルアミノを示し、Aはアミノ、モノ又はジアルキルアミノ、環状アミノ、低級アルカノイルアミノ、式

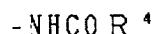


で表わされる基(ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>はそれぞれ水素またはアルキルを示すか、または隣接する窒素原子とともに結合して複素環を形成する基を示す。nは0または1~3の整数を示す。)、式



で表わされる基(ここで、R<sup>3</sup>は水素、アルキル、アルカノイル、モノまたはジアルキルアミノアルキルあるいは置換基としてハロゲン、アミノ、ニトロ、アルキル、アルコキシ、モノまたはジアルキルアミノ、モノまたはジアルキルアミノアルキルまたは環状アミノアルキルから選ばれる少なくとも1個を有していてもよいアリール、アラルキルまたはヘテロアリールを、Xは酸素または硫黄を、pは0または1~3の整数を示す。)

または式、



で表わされる基(ここでR<sup>4</sup>は置換基としてハロゲン、アミノ、ニトロ、アルキル、アルコキシ、モノまたはジアルキルアミノ、モノまたはジアルキルアミノアルキルまたは環状アミノアルキルから選ばれる少なくとも1個を有していてもよいアリール、アラルキルまたはヘテロアリールを示す。)を示し、乙は水素

またはハロゲンを示し、mは0または1～4の整数を示す。)で表わされるチエニルチアゾール誘導体またはその酸付加塩に関する。

上記定義中、ハロゲンは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素を、アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、ペプチル、オクチル等を、アルコキシはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ペプチルオキシ、オクチルオキシなどを、アルカノイルはアセチル、プロピオニル、ブチリル、ピバロイル、バレリル、ラウロイルなどを、モノ又はジアルキルアミノアルキルはメチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、2-メチルアミノエチル、3-メチルアミノプロピル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、2-ジエチルアミノエチル、3-ジエチルアミノプロピルなどを、環状アミノアルキルは1-ピロリジニルメチル、ピペリジノメチル、2-ピペリジノエチル等を、モノ又はジアルキルアミノはメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノなどを、アルカノイルアミノはアセタミド、プロピオニルアミド、ブチリルアミドなどを、環状アミノは複素原子としてさらに窒素、酸素、硫黄を少なくとも1個有していてもよく、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、4-メチル-1-ピペラジニル、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル、1-ホモピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノなどを、アリ

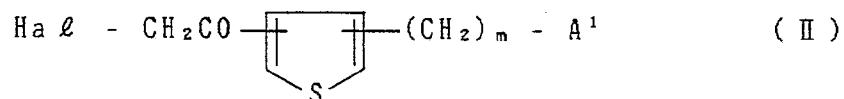


ールはフェニル、ナフチルなどを、アラルキルはベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピルなどを、ヘテロアリールは2-ピリジル、3-ピリジル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニルなどを、窒素原子とともに結合して形成される複素環は、複素原子としてさらに窒素、酸素、硫黄を有していてもよく、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、4-メチル-1-ピペラジニル、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル、1-ホモピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノなどを意味する。

本発明の化合物中、「2-アミノチアゾール」部分は、その互変異性体である「2-イミノチアゾリン」で表わすこともでき、これらは平衡関係にあることが知られていることから、本発明は両者を包含しているものである。本明細書においては、「2-アミノチアゾール」で表わすことにする。

上記一般式(I)の化合物は、次の方法のいずれかにより製造することができる。

(1) 一般式



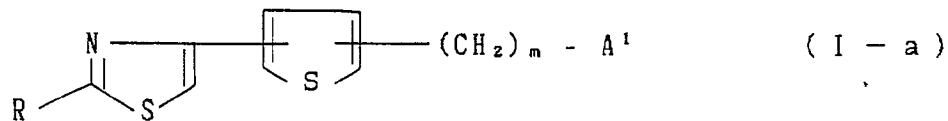
(式中、 $\text{A}^1$ は記号Aの定義中、モノまたはジアルキルアミノ、環状アミノまたはアルカノイルアミノを示し、他の記号は前記と同義である。)

で表わされる化合物と一般式



(式中、Rは前記と同義である。)

で表わされる化合物とを反応させることにより、一般式

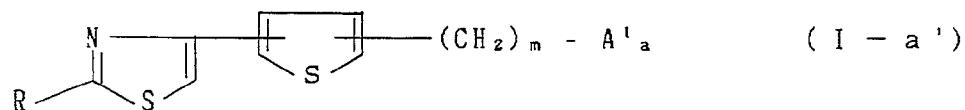


(式中、各記号は前記と同義である。)

で表わされる化合物を製造する方法。

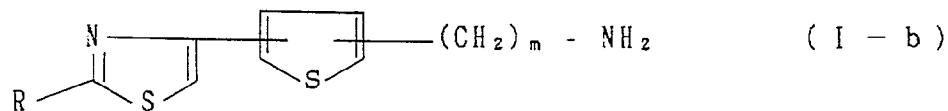
反応は、通常、不活性な溶媒（メタノール、エタノール、アセトン、クロロホルム、ジメチルホルムアミドなど）中、室温から還流下に1～24時間で進行する。

(2) 上記(1)で得られる一般式



(式中、A<sup>1</sup><sub>a</sub>は記号A<sup>1</sup>中、アルカノイルアミノを示し、他の記号は前記と同義である。)

で表わされる化合物を加水分解反応に付すことにより、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

で表わされる化合物を製造する方法。

反応は、通常、酸（硫酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸など）または塩基（水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）の存在下、水または含水溶媒（含水メタノール、含水エタノール、含水ジオキサン、含水テトラヒドロフランなど）中、室温から加热下に1～24時間で進行する。

(3) 一般式(I-b)の化合物と一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

で表わされる化合物、一般式



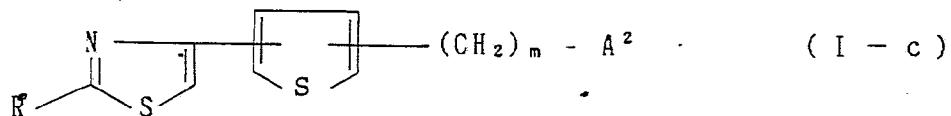
(式中、各記号は前記と同義である。)

で表わされる化合物、または一般式

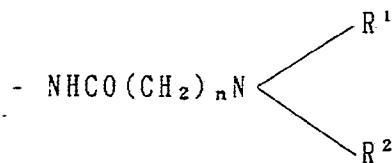


(式中、 $R^4$  は前記と同義である。)

で表わされる化合物、あるいはそれらの反応性誘導体とを反応させて、一般式

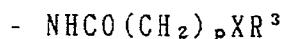


(式中、 $A^2$  は記号  $A$  の定義中、式



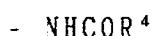
(ここで、各記号は前記と同義である。)

で表わされる基、式



(ここで、各記号は前記と同義である。)

で表わされる基、または式



(ここで、 $R^4$  は前記と同義である。)

で表わされる基を示し、他の記号は前記と同義である。))

で表わされる化合物を製造する方法。

一般式 (IV) 、 (V) および (VI) の化合物が遊離のカルボン酸である場合、反応はジシクロヘキシルカルボジイミド、四塩化チタン、三塩化リン、オキシ塩化リン、ジフェニルホスホリルアジドなどの縮合剤の存在下、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの不活性溶媒またはその混合溶媒中、冷却下から加温下に進行する。

一般式 (IV) 、 (V) および (VI) の化合物の反応性誘導体としては、酸ハライド（酸クロリド、酸プロミドなど）、酸無水物または混合酸無水物（低級アルキル炭酸混合酸無水物、アルキルリン酸混合酸無水物など）、低級アルキルエステル、活性エステル（p-ニトロフェニルエステル、p-ニトロベンジルエステル、p-クロロフェニルエステルなど）があげられる。

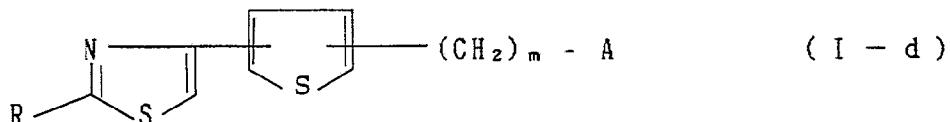
酸ハライドとの反応は、クロロホルム、メチレンクロリド、ベンゼンなどの非水系溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどの脱酸剤の存在下に、0～80℃、好ましくは10～35℃で、10分から24時間、好ましくは10～60分攪拌することにより進行する。

混合酸無水物との反応は、好ましくはクロロホルム、テトラヒドロフランなどの溶媒中、0～45℃で1～10時間攪拌することにより進行する。

エステルとの反応は、好ましくはメタノール、エタノール、

ブタノールなどのアルコール系溶媒中、1～48時間還流することにより進行する。

(4) 一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

で表わされる化合物とハロゲン化剤を反応させることにより、一般式(I)の化合物を製造する方法。

ハロゲン化剤としては、塩素、臭素、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミドなどがあげられる。反応は、通常、不活性な溶媒(クロロホルム、酢酸など)中、0～80℃で1～24時間反応させることにより進行する。

(5) 上記方法により得られた一般式(I)の化合物中、Rがアミノである化合物は、アルキルハライド、アルカン酸またはその反応性誘導体と反応させることにより、対応するモノまたはジアルキルアミノ、またはアルカノイルアミノ化合物が得られる。

アルキルハライドとしては、アルキルプロミド、アルキルクロリドなどがあげられる。反応は、これらアルキルハライド1モルまたは2モル当量をメタノール、エタノール、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど脱酸剤の存在下に室温または還流しながら、1～24時間で進行する。

アルカン酸またはその反応性誘導体(酸ハライド、混合酸無水物、エステルなど)との反応は、上記方法(3)と同様の条件下

に進行する。

さらに、Rがアミノである一般式(I)の化合物は、Organic Syntheses, col. vol. 3, p.735, 1955に記載されている方法によりチオウレイド体に導き、これを、たとえばメタノール、エタノールなどの溶媒中、ヨウ化メチルと反応させて得られた2-メチルチオイソウレイド化合物にアンモニア水を室温ないし加熱下に1~10時間反応させて、グアニジノ化合物を製造することができる。

このようにして得られた一般式(I)の化合物は、常法により対応する酸付加塩とすることができます。用いる酸としては、製薬上許容される酸が適当であり、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸またはマレイン酸、フマル酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、乳酸、ピクリン酸などの有機酸を用いることができる。

本発明の一般式(I)の化合物およびその酸付加塩は、胃酸分泌抑制作用とともに粘膜保護作用も有し、抗潰瘍剤として有用である。たとえば、本発明化合物は、シェイ・ラット4時間法(Shayら、Gastroenterology、第5巻、第43頁、1945年)により、10~100mg/kgの皮下投与により、胃酸分泌抑制を示すことが、また、Gastroenterology、第77巻、第433頁、1979年に記載の方法により、ラットにおける胃粘膜損傷を1~30mg/kgの腹腔内投与により抑制することが確認されている。本発明の化合物は、さらに抗ハイポキシア作用を有し、脳血管障害改善薬としても有用である。

本発明の化合物を医薬として用いる場合には、製薬上許容さ



## 10

れうる適宜の賦形剤、担体、希釈剤などと混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒、散剤、注射剤などの形態で投与できる。投与量は、症状、投与対象の年令、性別などに応じて変わりうるが、通常、成人1日あたり3～100mgであり、これを1回または数回にわけて投与することができる。

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものでもない。

## 実施例1

2-アセタミドメチル-5-クロロアセチルチオフェン37.3gおよびチオ尿素13.5gをエタノール300ml中で4時間加熱還流後、氷冷し、析出した結晶38.2gを濾取し、エタノールから再結晶すると、融点216～217℃（分解）の4-(5-アセタミドメチル-2-チエニル)-2-アミノチアゾール・塩酸塩が得られる。

実施例1と同様にして以下の化合物が得られる。

## 実施例2

4-(5-(2-アセタミドエチル)-2-チエニル)-2-グアニジノチアゾール、融点223～224℃（分解）

## 実施例3

4-(5-アセタミドメチル-2-チエニル)-2-グアニジノチアゾール、融点210℃（分解）

## 実施例4

2-アミノ-4-(5-ジエチルアミノメチル-2-チエニル)チアゾール・フマール酸塩、融点203～205℃（分解）

## 実施例5



1 1

2-アミノ-4-(5-モルホリノメチル-2-チエニル)  
チアゾール、融点 181~183°C (分解)

## 実施例 6

2-アミノ-4-(5-ビペリジノメチル-2-チエニル)  
チアゾール・フマール酸塩、融点 235°C (分解)

## 実施例 7

2-アミノ-4-(5-イソプロピルアミノメチル-2-チ  
エニル)チアゾール・マレイン酸塩、融点 206~207°C  
(分解)

## 実施例 8

2-アミノ-4-(5-(2-アセタミドエチル)-2-チ  
エニル)チアゾール・塩酸塩、融点 220°C (分解)

## 実施例 9

2-アミノ-4-(5-アセタミドメチル-2-チエニル)  
チアゾール・塩酸塩 38.2 g を水 400 ml に懸濁させ、これに  
濃硫酸 56 g を加え、沸騰水浴上で 12 時間攪拌させた後、氷  
冷し、析出した結晶を濾取する。この結晶を水 1 l を懸濁し、  
炭酸カリウムでアルカリ性にした後、沈殿してきた結晶を濾取  
すると、粗結晶 28 g が得られる。この粗結晶をメタノールか  
ら再結晶すると、融点 189°C (分解) の 2-アミノ-4-(  
5-アミノメチル-2-チエニル)チアゾールが得られる。

実施例 9 と同様にして以下の化合物が得られる。

## 実施例 10

2-アミノ-4-(5-(2-アミノエチル)-2-チエニ  
ル)チアゾール、融点 160~161°C (分解)



## 実施例 1 1

2-アミノ-4-(5-アミノメチル-2-チエニル)チアゾール 4.0 g をクロロホルム 150 ml に懸濁させ、トリエチルアミン 10 ml を加えて攪拌しながら、室温 (10 ~ 35 °C) 下にてアセトキシアセチルクロライド 3.1 g を滴加した後、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物を水洗し、有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をエタノールから再結晶すると、融点 149 ~ 150 °C の 4-(5-アセトキシアセタミドメチル-2-チエニル)-2-アミノチアゾールが得られる。

## 実施例 1 2

2-アミノ-4-(5-アミノメチル-2-チエニル)チアゾール 4.0 g をエタノール 100 ml に溶かし、ニコチン酸エチル 2.85 g を加え、8 時間還流する。反応混合物を氷冷し、析出した結晶を濾取し、ジメチルホルムアミドから再結晶すると、融点 240 ~ 241 °C (分解) の 2-アミノ-4-(5-ニコチノイルアミドメチル-2-チエニル)チアゾールが得られる。

## 実施例 1 3

3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸エチル 5.4 g をクロロホルム 100 ml に溶かし、氷冷しながら、-5 °C ~ 0 °C で 2-アミノ-4-(5-アミノメチル-2-チエニル)チアゾール 4.0 g を加え、次に 15 °C ~ 25 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を氷冷した後、析出した結晶を濾取し、メタノールから再結晶すると、融点 217 °C (分解) の 2-アミノ-4-(5-(3, 4, 5-トリメトキシベンズアミドメチル)-2-チエニル)

チアゾールが得られる。

実施例 1 2 または 1 3 と同様にして以下の化合物が得られる。

実施例 1 4

2-アミノ-4-〔5-(5-エトキシアセタミドメチル-2-チエニル)チアゾール、融点 130~131°C

実施例 1 5

2-アミノ-4-〔5-(5-フェノキシアセタミドメチル-2-チエニル)チアゾール・マレイン酸塩、融点 148~150°C  
(分解)

実施例 1 6

2-アミノ-4-〔5-(4-メチル-1-ピペラジニルアセタミドメチル)-2-チエニル)チアゾール、融点 149~150°C

実施例 1 7

2-アミノ-4-〔5-(2-アセトキシアセタミドエチル)-2-チエニル)チアゾール、融点 112~113°C (分解)

実施例 1 8

2-アミノ-4-〔5-(2-(3,4,5-トリメトキシベンズアミド)エチル)-2-チエニル)チアゾール、融点 174~175°C

実施例 1 9

2-アミノ-4-〔5-(2-ニコチノイルアミドエチル)-2-チエニル)チアゾール、融点 190~191°C (分解)

実施例 2 0

2-アミノ-4-〔5-(2-(4-メチル-1-ピペラジ



1 4

ニルアセタミド)エチル) - 2 - チエニル]チアゾール・1水  
和物、融点 134 ~ 138 °C (分解)

## 実施例 2 1

2 - アミノ - 4 - (5 - ヒドロキシアセタミドメチル - 2 -  
チエニル)チアゾール、融点 175 °C (分解)

## 実施例 2 2

2 - アミノ - 4 - (5 - (2 - ヒドロキシアセタミドエチル)  
- 2 - チエニル)チアゾール、融点 178 ~ 179 °C (分解)

## 実施例 2 3

2 - グアニジノ - 4 - (5 - (2 - ヒドロキシアセタミドエ  
チル) - 2 - チエニル)チアゾール、融点 218 ~ 219 °C  
(分解)

## 実施例 2 4

2 - アミノ - 4 - (5 - (2 - (3, 3 - ジメチルウレイド)  
エチル) - 2 - チエニル)チアゾール、融点 203 ~ 204 °C

## 実施例 2 5

2 - アミノ - 4 - (5 - (3 - ニトロフェノキシアセタミド  
メチル) - 2 - チエニル)チアゾール、融点 182 ~ 184 °C

## 実施例 2 6

2 - グアニジノ - 4 - (5 - アセトキシアセタミドメチル -  
2 - チエニル)チアゾール

## 実施例 2 7

2 - グアニジノ - 4 - (5 - ヒドロキシアセタミドメチル -  
2 - チエニル)チアゾール

## 実施例 2 8



1 5

2-アミノ-4-[5-(3-ジメチルアミノメチルフェノキシアセタミドメチル)-2-チエニル]チアゾール

実施例 2 9

2-アミノ-4-[5-(3-ピペリジノメチルフェノキシアセタミドメチル)-2-チエニル]チアゾール

実施例 3 0

2-アミノ-4-[5-(3-クロロフェノキシアセタミドメチル)-2-チエニル]チアゾール

実施例 3 1

2-アミノ-4-[5-(3-ジメチルアミノフェノキシアセタミドメチル)-2-チエニル]チアゾール

実施例 3 2

2-アミノ-4-[5-(4-メトキシフェノキシアセタミドメチル)-2-チエニル]チアゾール

実施例 3 3

2-アミノ-4-[5-(4-ジメチルアミノメチル-2-ピリジルオキシアセタミドメチル)-2-チエニル]チアゾール

実施例 3 4

2-アミノ-4-[5-(3-(3-ジメチルアミノメチルフェノキシ)プロピオニルアミドメチル)-2-チエニル]チアゾール

実施例 3 5

2-アミノ-4-[5-(3-アセトキシプロピオニルアミドメチル)-2-チエニル]チアゾール



## 実施例 3 6

2-アミノ-4-[5-(4-ジメチルアミノブトキシアセタミドメチル)-2-チエニル]チアゾール

## 実施例 3 7

2-アミノ-4-[5-(3-(4-ジメチルアミノメチル)-2-ピリジルオキシ)プロピオニルアミドメチル]-2-チエニル]チアゾール

## 実施例 3 8

2-アミノ-4-[5-イソブチリルオキシアセタミドメチル-2-チエニル]チアゾール

## 実施例 3 9

2-アミノ-4-(5-アセタミドメチル-2-チエニル)チアゾール 2.0 g および酢酸 50 ml の溶液に室温で攪拌下、臭素 1.44 g および酢酸 10 ml の溶液を 15 分間で滴下する。そのまま 1 時間攪拌後、析出した結晶を濾取し、エーテルで洗浄すると、2-アミノ-5-ブロモ-4-(5-アセタミドメチル-2-チエニル)チアゾール・臭化水素酸塩が得られる。

## 実施例 4 0

2-アミノ-4-(5-アセタミドメチル-2-チエニル)チアゾール 5.0 g のジメチルホルムアミド 50 ml の溶液にプロピルブロマイド 4.9 g および炭酸カリウム 5.5 g を加え、70 °C にて攪拌 3 時間行った後、水 200 ml 中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出後、水洗し、乾燥後、減圧濃縮し、残渣をエタノールから結晶化させ、濾取した結晶をエタノールから再結晶すると、2-ジプロピルアミノ-4-(5-アセタミドメチル-2-チ

エニル) チアゾールが得られる。

#### 実施例 4 1

2-アミノ-4-(5-アセタミドメチル-2-チエニル)チアゾール 5.0 g をクロロホルム 200 ml に懸濁させ、これにトリエチルアミン 12 ml を加え、攪拌しながらアセチルクロライド 1.7 g を室温下で滴加したのち、室温にて 1 時間攪拌する。反応終了後、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をエタノールから結晶化させ、濾取した結晶をエタノールから再結晶すると、2-アセタミド-4-(5-アセタミドメチル-2-チエニル)チアゾールが得られる。

上記実施例のいずれかと同様にして以下の化合物が製造される。

#### 実施例 4 2

2-アミノ-4-(4-アミノメチル-2-チエニル)チアゾール

#### 実施例 4 3

2-アミノ-4-(4-アセタミドメチル-2-チエニル)チアゾール

#### 実施例 4 4

2-アミノ-4-(4-アセトキシアセタミドメチル-2-チエニル)チアゾール

#### 実施例 4 5

2-アミノ-4-(4-フェノキシアセタミドメチル-2-チエニル)チアゾール

#### 実施例 4 6



1 8

2-アミノ-4-〔4-(3-ジメチルアミノメチルフェノキシアセタミドメチル)-2-チエニル〕チアゾール

## 実施例 4 7

2-アミノ-4-〔4-(3-ピペリジノメチルフェノキシアセタミドメチル)-2-チエニル〕チアゾール

## 実施例 4 8

2-アミノ-4-〔4-(4-ジメチルアミノメチル-2-ピリジルオキシアセタミドメチル)-2-チエニル〕チアゾール

## 実施例 4 9

2-アミノ-4-〔4-エトキシアセタミドメチル)-2-チエニル〕チアゾール

## 実施例 5 0

2-アミノ-4-〔4-ジエチルアミノメチル-2-チエニル〕チアゾール

## 実施例 5 1

2-アミノ-4-〔4-イソプロピルアミノメチル-2-チエニル〕チアゾール

## 実施例 5 2

2-アミノ-4-〔4-ピペリジノメチル-2-チエニル〕チアゾール

## 実施例 5 3

2-グアニジノ-4-〔4-アセトキシアセタミドメチル-2-チエニル〕チアゾール

## 実施例 5 4

2-グアニジノ-4-〔4-(2-アセトキシアセタミドエ

チル) - 2 - チエニル] チアゾール

実施例 5 5

2 - アミノ - 4 - [4 - (3 - アセトキシプロピオニルアミドメチル) - 2 - チエニル] チアゾール

実施例 5 6

2 - アミノ - 4 - [4 - (3 - フェノキシプロピオニルアミノメチル) - 2 - チエニル] チアゾール

実施例 5 7

2 - アミノ - 4 - [4 - (3 - エトキシプロピオニルアミドメチル) - 2 - チエニル] チアゾール

実施例 5 8

2 - アミノ - 4 - [4 - (3 - (3 - ジメチルアミノメチルフェノキシ) プロピオニルアミドメチル) - 2 - チエニル] チアゾール

実施例 5 9

2 - アミノ - 4 - [4 - (3 - (3 - ピペリジノメチルフェノキシ) プロピオニルアミドメチル) - 2 - チエニル] チアゾール

実施例 6 0

2 - アミノ - 4 - [4 - (3 - (4 - ジメチルアミノメチル - 2 - ピリジルオキシ) プロピオニルアミドメチル) - 2 - チエニル] チアゾール

実施例 6 1

2 - アミノ - 4 - (5 - アミノメチル - 3 - チエニル) チアゾール



20

## 実施例 6 2

2-アミノ-4-(5-アセタミドメチル-3-チエニル)  
チアゾール

## 実施例 6 3

2-アミノ-4-(5-アセトキシアセタミドメチル-3-  
チエニル)チアゾール

## 実施例 6 4

2-アミノ-4-(5-フェノキシアセタミドメチル-3-  
チエニル)チアゾール

## 実施例 6 5

2-アミノ-4-[5-(3-ビペリジノメチルフェノキシ  
アセタミドメチル)-3-チエニル]チアゾール

## 実施例 6 6

2-アミノ-4-[5-(3-ジメチルアミノメチルフェノ  
キシアセタミドメチル)-3-チエニル]チアゾール

## 実施例 6 7

2-アミノ-4-[5-(4-ジメチルアミノメチル-2-  
ピリジルオキシアセタミドメチル)-3-チエニル]チアゾー  
ル

## 実施例 6 8

2-アミノ-4-(5-エトキシアセタミドメチル-3-チ  
エニル)チアゾール

## 実施例 6 9

2-アミノ-4-(5-イソプロビルアミノメチル-3-チ  
エニル)チアゾール



2 1

## 実施例 7 0

2 - アミノ - 4 - (5 - ジメチルアミノメチル - 3 - チエニル) チアゾール

## 実施例 7 1

2 - アミノ - 4 - (5 - ピペリジノメチル - 3 - チエニル) チアゾール

## 実施例 7 2

2 - アミノ - 4 - (5 - アセタミド - 2 - チエニル) チアゾール

## 実施例 7 3

2 - イソプロピルアミノ - 4 - (5 - アセタミドメチル - 2 - チエニル) チアゾール

## 実施例 7 4

2 - ジエチルアミノ - 4 - (5 - アセタミドメチル - 2 - チエニル) チアゾール

## 実施例 7 5

2 - アミノ - 4 - (5 - フェニルチオアセタミドメチル - 2 - チエニル) チアゾール

## 実施例 7 6

2 - アミノ - 4 - (5 - ベンジルオキシアセタミドメチル - 2 - チエニル) チアゾール

## 実施例 7 7

2 - アミノ - 4 - [5 - ((4 - フルオロフェノキシ) アセタミドメチル) - 2 - チエニル] チアゾール

## 実施例 7 8



2 2

2-アミノ-4-((5-((2-ブロモフェノキシ)アセタミドメチル)-2-チエニル)チアゾール

## 実施例 7 9

4-(5-アミノメチル-2-チエニル)-2-イソプロピルアミノチアゾール

## 実施例 8 0

4-(5-アミノメチル-2-チエニル)-2-ジエチルアミノチアゾール

## 実施例 8 1

2-アセタミド-4-(5-アミノメチル-2-チエニル)チアゾール

## 実施例 8 2

4-(5-アミノメチル-2-チエニル)-2-グアニジノチアゾール

## 実施例 8 3

4-(5-(2-アミノエチル)-2-チエニル)-2-グアニジノチアゾール

## 実施例 8 4

4-(5-アセトキシアセタミドメチル-2-チエニル)-2-イソプロピルアミノチアゾール

## 実施例 8 5

4-(5-アセトキシアセタミドメチル-2-チエニル)-2-ジエチルアミノチアゾール

## 実施例 8 6

2-アセタミド-4-(5-アセトキシアセタミドメチル-



2 3

2-チエニル) チアゾール

実施例 8 7

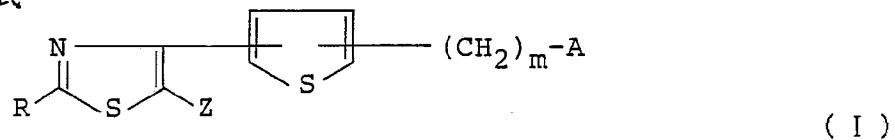
4- (5- (3-アセトキシアセタミドプロピル) -2-チ  
エニル) -2-アミノチアゾール

実施例 8 8

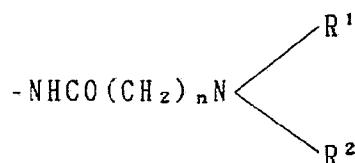
4- (5- (4-アセトキシアセタミドブチル) -2-チエ  
ニル) -2-アミノチアゾール

## 請求の範囲

一般式



(式中、Rはアミノ、グアニジノ、モノまたはジアルキルアミノまたは、アルカノイルアミノを示し、Aはアミノ、モノまたはジアルキルアミノ、環状アミノ、アルカノイルアミノ、式



で表わされる基（ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>はそれぞれ水素またはアルキルを示すか、または隣接する窒素原子とともに結合して複素環を形成する基を示す。nは0または1～3の整数を示す。）、式



で表わされる基（ここで、R<sup>3</sup>は水素、アルキル、アルカノイル、モノまたはジアルキルアミノアルキルあるいは置換基としてハロゲン、アミノ、ニトロ、アルキル、アルコキシ、モノまたはジアルキルアミノ、モノまたはジアルキルアミノアルキルまたは環状アミノアルキルから選ばれる少なくとも1個を有していてもよいアリール、アラルキルまたはヘテロアリールを、Xは酸素または硫黄を、pは0または1～3の整数を示す。）または式、



で表わされる基（ここでR<sup>4</sup>は置換基としてハロゲン、アミノ、

ニトロ、アルキル、アルコキシ、モノまたはジアルキルアミノ、モノまたはジアルキルアミノアルキルまたは環状アミノアルキルから選ばれる少なくとも1個を有していてもよいアリール、アラルキルまたはヘテロアリールを示す。)を示し、乙は水素またはハロゲンを示し、mは0または1~4の整数を示す。)で表わされるチエニルチアゾール誘導体またはその酸付加塩。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/JP84/00562

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>3</sup>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. C1 <sup>4</sup> C07D417/04, C07D417/14, A61K31/425, A61K31/44		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>4</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07D417/04, C07D417/14, A61K31/425, A61K31/44	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>5</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT<sup>14</sup></b>		
Category <sup>6</sup>	Citation of Document, <sup>16</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>17</sup>	Relevant to Claim No. <sup>18</sup>
A	JP, A, 54-160369 (Pfizer Inc.) 19 December 1979 (19. 12. 79) & FI791754	1
A	JP, A, 58-35186 (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.) 1 March 1983 (01. 03. 83) (Family nashi)	1
A	JP, A, 59-59678 (BASF A.G.) 5 April 1984 (05. 04. 84)	1
A	US 4307106 (Pfizer Inc.) (22. 12. 81) (Family nashi)	1
<p>* Special categories of cited documents: <sup>16</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search <sup>2</sup>	Date of Mailing of this International Search Report <sup>2</sup>	
January 11, 1985 (11. 01. 85)	January 28, 1985 (20. 01. 85)	
International Searching Authority <sup>1</sup>	Signature of Authorized Officer <sup>20</sup>	
Japanese Patent Office		

## I. 発明の属する分野の分類

国際特許分類(IPC)  
 Int. Cl. 007D 417/04, 007D 417/14,  
 A61K 31/425, A61K 31/44

## II. 国際調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料

分類体系	分類記号
IPO	007D 417/04, 007D 417/14, A61K 31/425, A61K 31/44

最小限資料以外の資料で調査を行ったもの

## III. 関連する技術に関する文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
▲	JP, A, 54-160369 (ファイザー・インコーポレーテッド) 19. 12月. 1979 (19. 12. 79) amp; 1791754	1
▲	JP, A, 58-35186 (三井東圧化学株式会社) 1. 3月. 1983 (01. 03. 83) (ファミリーなし)	1
▲	JP, A, 59-59678 (パスフ・アクチエンゲゼルシャフト) 5. 4月. 1984 (05. 04. 84)	1

## \*引用文献のカテゴリ

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
 の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリーの文献

## IV. 認証

国際調査を完了した日  11. 01. 85	国際調査報告の発送日  28.01.85
国際調査機関  日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員  407431 特許庁審査官  栗中直子

## 第2ページから続く情報

▲

US 4307106 (ファイザー・インコーポレーテッド)  
(22. 12. 81) (アミリーなし)

1

V.  一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1.  請求の範囲\_\_\_\_\_は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。
2.  請求の範囲\_\_\_\_\_は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。

VI.  発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1.  追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。  
請求の範囲\_\_\_\_\_
3.  追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。  
請求の範囲\_\_\_\_\_
4.  追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかつた。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。
- 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかつた。